

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗てんかん剤

日本薬局方 クロナゼパム錠

ランドセン[®]錠0.5mg

ランドセン[®]錠1mg

ランドセン[®]錠2mg

日本薬局方 クロナゼパム細粒

ランドセン[®]細粒0.1%

ランドセン[®]細粒0.5%

Landсен[®] Tablets, Fine Granules

剤形	素錠、割線入り素錠、細粒剤
製剤の規制区分	向精神薬（第三種向精神薬）、処方箋医薬品 ^注 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ランドセン錠 0.5mg：1錠 中日局クロナゼパム 0.5mg ランドセン錠 1mg：1錠 中日局クロナゼパム 1mg ランドセン錠 2mg：1錠 中日局クロナゼパム 2mg ランドセン細粒 0.1%：1g 中日局クロナゼパム 1mg ランドセン細粒 0.5%：1g 中日局クロナゼパム 5mg
一般名	和名：クロナゼパム 洋名：Clonazepam
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008年3月7日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 販売開始年月日：1981年1月12日 （錠0.5mg/錠2mg/細粒0.1%/細粒0.5%） 1981年9月1日（錠1mg）
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：住友ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://sumitomo-pharma.jp

本IFは2022年4月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMP の概要	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	12
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12

VII. 薬物動態に関する項目	13
1. 血中濃度の推移	13
2. 薬物速度論的パラメータ	13
3. 母集団（ポピュレーション）解析	14
4. 吸収	14
5. 分布	14
6. 代謝	14
7. 排泄	15
8. トランスポーターに関する情報	15
9. 透析等による除去率	15
10. 特定の背景を有する患者	15
11. その他	15
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	16
1. 警告内容とその理由	16
2. 禁忌内容とその理由	16
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	16
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	16
5. 重要な基本的注意とその理由	16
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	16
7. 相互作用	18
8. 副作用	18
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
10. 過量投与	21
11. 適用上の注意	21
12. その他の注意	21
IX. 非臨床試験に関する項目	22
1. 薬理試験	22
2. 毒性試験	22
X. 管理的事項に関する項目	24
1. 規制区分	24
2. 有効期間	24
3. 包装状態での貯法	24
4. 取扱い上の注意	24
5. 患者向け資材	24
6. 同一成分・同効薬	24
7. 国際誕生年月日	24
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	24
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	25
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
11. 再審査期間	25
12. 投薬期間制限に関する情報	25
13. 各種コード	25
14. 保険給付上の注意	25
XI. 文献	26
1. 引用文献	26

2. その他の参考文献	26
XII. 参考資料	27
1. 主な外国での発売状況	27
2. 海外における臨床支援情報	28
XIII. 備考	30
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	30
2. その他の関連資料	30

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

クロナゼパムは F.Hoffmann-La Roche 社で合成された一連のベンゾジアゼピン系誘導体である。1969 年に Gastaut が健康人及び各種てんかんに使用し、効果及び安全性の上で良好な薬剤であることを報告した。住友化学工業株式会社は 1967 年ベンゾジアゼピン誘導体の工業的製法の開発に成功し、全世界的な特許権を確立すると同時にスクリーニング研究を実施した結果、クロナゼパムの抗けいれん作用を見出し、1974 年国内で開発を開始した。

1975 年に住友化学工業株式会社と日本ロシュ株式会社は共同開発に合意、1977 年に 2 社共同で錠 0.5、錠 2、細粒 0.1、細粒 0.5 の製造承認申請を行い、1980 年に製造承認された。錠 1 は 1980 年に承認申請し、追加剤形として 1981 年に製造承認・許可された。

なお、2004 年 6 月 2 日付薬食発第 0602009 号「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」に基づいて、2008 年に「名称変更に関わる代替新規申請」を実施し、それぞれの販売名を錠 0.5mg、錠 1mg、錠 2mg、細粒 0.1%、細粒 0.5%に変更した。

2. 製品の治療学的特性

(1)小型（運動）発作、精神運動発作、自律神経発作の改善効果が認められている。（「V-5-(4) 検証的試験」及び「V-5-(7) その他」の項参照）

(2)重大な副作用として依存性、呼吸抑制、睡眠中の多呼吸発作、刺激興奮、錯乱等、肝機能障害、黄疸があらわれることが認められている。（「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ランドセン錠 0.5mg /錠 1mg /錠 2mg
ランドセン細粒 0.1%/細粒 0.5%

(2) 洋名

Landsen Tablets, Fine Granules

(3) 名称の由来

てんかんは小児に多いことから、学童のランドセルをイメージして命名。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

クロナゼパム (JAN)

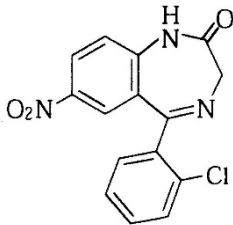
(2) 洋名 (命名法)

Clonazepam (INN、USP、EP)

(3) ステム

-azepam : ジアゼパム系の薬剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₅H₁₀ClN₃O₃
分子量 : 315.71

5. 化学名 (命名法) 又は本質

5-(2-Chlorophenyl) -7-nitro-1,3-dihydro -2H-1,4-benzodiazepin-2-one (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : CZP
記号番号 : ID-691

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。光によって徐々に着色する。

(2) 溶解性

無水酢酸又はアセトンにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール（95）に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性なし。（相対湿度 86%及び 75%に調整した密封容器に 25℃で 30 日間保存した場合、重量増加は認められなかった。）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点（分解点）：約 240℃

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=1.61$ 、 $pK_{a2}=10.35$ （Albert の方法）

(6) 分配係数

水相の pH	P	log P
1.0	37.56	1.57
2.0	158.59	2.20
3.0	208.25	2.32
5.0	242.02	2.38
7.0	304.23	2.48
9.0	239.98	2.38

$P = [1\text{-オクタノール中濃度}] / [\text{水中濃度}]$

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：性状、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、融点、薄層クロマトグラフィー、定量、乾燥減量

保存条件		保存形態	保存期間	試験結果
室温		かっ色透明ガラスびん(密栓)	24 ヶ月	変化を認めず安定であった。
温度	40℃	かっ色透明ガラスびん(密栓)	6 ヶ月	変化を認めず安定であった。
	50℃		3 ヶ月	変化を認めず安定であった。
湿度	40℃・75%RH	かっ色透明ガラスびん(開栓)	3 ヶ月	変化を認めず安定であった。
光	蛍光灯 約 1,000lx (連続照射)	無色透明ガラス製ペトリ皿 (ふた付)	30 日	白色の結晶性粉末が 10 日で淡黄色に変化し、薄層クロマトグラフィーにおいてごくわずかに 1 種の分解物を認めた。その他の試験項目において変化を認めなかった。
		かっ色透明ガラスびん(密栓)	3 ヶ月	変化を認めず安定であった。
	直射日光	無色透明ガラス製ペトリ皿 (ふた付)	16 時間	白色の結晶性粉末が 2 時間で淡黄かっ色となり、薄層クロマトグラフィーにおいてごくわずかに 1 種の分解物のスポットを認めた。8、16 時間で黄かっ色に変化し、薄層クロマトグラフィーにおいてごくわずかに 2 種の分解物のスポットを認めた。その他の試験項目において変化を認めなかった。
		かっ色透明ガラスびん(密栓)		変化を認めず安定であった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「クロナゼパム」による。

定量法

日局「クロナゼパム」による。




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

「IV-1-(2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ランドセン錠 0.5mg			ランドセン錠 1mg			ランドセン錠 2mg		
色・剤形	白色の素錠			白色の割線入り素錠			うすいだいだい色の割線入り素錠		
外形									
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	約 8	約 2.3	約 150	約 8	約 2.3	約 150	約 8	約 2.3	約 150

販売名	ランドセン細粒 0.1%	ランドセン細粒 0.5%
色・剤形	白色の細粒	うすいだいだい色の細粒

(3) 識別コード

ランドセン錠 0.5mg : DS011 [本体、PTP、に記載]

ランドセン錠 1mg : DS012 [本体、PTP、に記載]

ランドセン錠 2mg : DS013 [本体、PTP、に記載]

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ランドセン錠 0.5mg	ランドセン錠 1mg	ランドセン錠 2mg
有効成分	1 錠 中日局クロナゼパム 0.5mg	1 錠 中日局クロナゼパム 1mg	1 錠 中日局クロナゼパム 2mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、黄色五号アルミニウムレーキ、タルク、ステアリン酸マグネシウム

販売名	ランドセン細粒 0.1%	ランドセン細粒 0.5%
有効成分	1g 中日局クロナゼパム 1mg	1g 中日局クロナゼパム 5mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、黄色五号アルミニウムレーキ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

ベンゾフェノン体 (2-amino-2'-chloro-5-nitrobenzophenone)

カルボスチル体 (3-amino-4-(2-chlorophenyl)-6-nitrocarbostyryl)

6. 製剤の各種条件下における安定性

ランドセン錠 0.5mg

長期保存試験の試験項目：性状、含量、溶出性

苛酷試験の試験項目：性状、含量、確認試験

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		25°C、60%RH	ポリエチレン瓶	36 ヶ月	変化なし
			PTP/アルミピロー		変化なし
苛酷試験	温度	40°C	褐色透明ガラス瓶（密栓）	6 ヶ月	変化なし
		50°C		3 ヶ月	2 ヶ月で分解物を認めた
	湿度	40°C、75%RH	褐色透明ガラス瓶（開栓）	3 ヶ月	3 ヶ月で分解物を認めた
	光	室内散乱光 （最高 3500lx）	無色透明ガラス製ペトリ皿 （ふた付）	30 日	・表面が 10 日で微黄色、 30 日で淡黄色に変化 ・10 日で分解物を認めた
蛍光灯 （1000lx）					

ランドセン錠 1mg

長期保存試験の試験項目：性状、含量、溶出性

苛酷試験の試験項目：性状、含量、確認試験

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		25°C、60%RH	ポリエチレン瓶	36 ヶ月	変化なし
			PTP/アルミピロー		変化なし
苛酷試験	温度	50°C	褐色透明ガラス瓶（密栓）	3 ヶ月	変化なし
	湿度	40°C、75%RH	褐色透明ガラス瓶（開栓）	3 ヶ月	変化なし
	光	室内散光	無色透明ガラス製ペトリ皿 （ふた付）	30 日	・表面が 10 日で微黄色、 30 日で淡黄色に変化 ・10 日で分解物を認めた
蛍光灯 （1000lx）					

ランドセン錠 2mg

長期保存試験の試験項目：性状、含量、溶出性

苛酷試験の試験項目：性状、含量、確認試験

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	ポリエチレン瓶	36 ヶ月	変化なし	
		PTP/アルミピロー		変化なし	
苛酷試験	温度	褐色透明ガラス瓶（密栓）	40℃	6 ヶ月	変化なし
			50℃	3 ヶ月	変化なし
	湿度	40℃、75%RH	褐色透明ガラス瓶（開栓）	3 ヶ月	変化なし
	光	室内散乱光 （最高 3500lx）	無色透明ガラス製ペトリ皿 （ふた付）	30 日	<ul style="list-style-type: none"> ・表面が 10 日で微黄色、30 日で淡黄色に変化 ・10 日で分解物を認めた
蛍光灯 （1000lx）					

ランドセン細粒 0.1%、細粒 0.5%

長期保存試験の試験項目：性状、含量、溶出性

苛酷試験の試験項目：性状、含量、確認試験

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	ガラス瓶	36 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	褐色透明ガラス瓶（密栓）	40℃	6 ヶ月	変化なし
			50℃	3 ヶ月	変化なし
	湿度	40℃、75%RH	褐色透明ガラス瓶（開栓）	3 ヶ月	細粒 0.1%： 2 ヶ月で分解物を認めた 細粒 0.5%：変化なし
	光	室内散乱光 （最高 3500lx）	無色透明ガラス製ペトリ皿 （ふた付）	30 日	<ul style="list-style-type: none"> ・表面が 10 日で微黄色、20 日で淡黄色に変化 ・10 日で分解物を認めた
蛍光灯 （1000lx）					

無包装状態の安定性

ランドセン錠 0.5mg、錠 1mg、錠 2mg

試験項目：含量、性状、硬度（温度、湿度のみ）、崩壊性

	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
温度	40℃	褐色ガラス容器（密栓）	6 ヶ月	変化なし
湿度	25℃、75%RH	褐色ガラス容器（開栓）	6 ヶ月	変化なし
光	1000lx	シャーレ（気密）	1 ヶ月	着色変化 （淡黄色に変色）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

ランドセン細粒 0.1%：

(1) 配合変化試験 1¹⁾

〔試験内容〕

- 最良条件；5℃ RH52%、中間条件；25℃ RH75%、最悪条件；30℃ RH92%（RH：相対湿度）
- 混合品を白色パラフィン紙に包み、デシケーター内で外観変化を2週間経時的に観察。

〔配合薬剤（クロナゼパム細粒 0.1%1g に対する配合量）〕

SM 散(1000mg)、シナール(700mg)、フェニトイン 10% (1000mg)、ダイアモックス (300mg)、テグレトール (400mg)、ラクトース (300mg)

〔結果〕

いずれの条件下でも、ランドセン細粒 0.1%との配合変化によるものと考えられる変化は認められなかった。

※商品名は論文発表当時の名称とした。

(2) 配合変化試験 2

〔試験内容〕

- 最良条件；5℃ RH52%、中間条件；20℃ RH75%、最悪条件；30℃ RH92%（RH：相対湿度）
- 混合品を瓶に入れ、デシケーター内で外観変化を2週間経時的に観察。

〔配合薬剤（ランドセン細粒 0.1%に対する配合比率）〕

アスピリン(0.75)、アピリット細粒 10%(0.25)、アルサルミン顆粒(0.60)、ウルソ顆粒(0.50)、SM 散(0.65)、ガストロピロール(0.33)、カルニタン顆粒(0.83)、乾燥水酸化アルミニウムゲル(0.50)、グルミン顆粒(0.33)、ゲファニール細粒(0.50)、重質酸化マグネシウム(0.67)、ストミラーゼ顆粒(0.15)、セデス G 末(0.67)、炭酸水素ナトリウム(1.00)、バルピン細粒(0.13)、パンビタン末(0.33)、ビオタミン 10 倍散(0.17)、ビオフェルミン(1.50)、ビタミン B6 散(0.17)、ビタシミン散(6.67)、フラニン散(0.50)、ベリチーム顆粒(0.50)、ポンタール散(0.50)、ミグレニン“第一”(0.50)、メサフィリン末(0.83)、ユベラ顆粒(0.25)、ロバキシン(0.42)

〔結果〕

いずれの条件下でも、ランドセン細粒 0.1%との配合変化によるものと考えられる変化は認められなかった。

※商品名は試験当時の名称とした。

9. 溶出性

ランドセン錠 0.5mg、錠 1mg、錠 2mg

日局「クロナゼパム錠」に適合する。

ランドセン細粒 0.1%、細粒 0.5%

局外規「クロナゼパム細粒」に適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ランドセン錠 0.5mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

1,000 錠 [10 錠 (PTP) ×100]

1,000 錠 [瓶、バラ]

〈ランドセン錠 1mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

1,000 錠 [10 錠 (PTP) ×100]

1,000 錠 [瓶、バラ]

〈ランドセン錠 2mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

1,000 錠 [瓶、バラ]

〈ランドセン細粒 0.1%〉

100g [瓶、バラ]

500g [バラ]

〈ランドセン細粒 0.5%〉

100g [瓶、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

[ランドセン錠 0.5mg / 錠 1mg / 錠 2mg]

PTP 包装

PTP	ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔
-----	-----------------

バラ包装

瓶	PE (ポリエチレン)
キャップ	PP (ポリプロピレン)

[ランドセン細粒 0.1% / 細粒 0.5%]

瓶包装 (100g)

瓶	ガラス
キャップ	金属 (ブリキ)、ゴム

袋包装 (500g)
(細粒 0.1%のみ)

袋	アルミニウム・PE (ポリエチレン)
---	--------------------

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 小型（運動）発作（ミオクロニー発作、失立（無動）発作、點頭てんかん（幼児けい縮発作、BNS けいれん等））
- 精神運動発作
- 自律神経発作

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常成人、小児は、初回量クロナゼパムとして、1日0.5～1mgを1～3回に分けて経口投与する。以後、症状に応じて至適効果が得られるまで徐々に増量する。通常、維持量はクロナゼパムとして1日2～6mgを1～3回に分けて経口投与する。

乳、幼児は、初回量クロナゼパムとして、1日体重1kgあたり0.025mgを1～3回に分けて経口投与する。以後、症状に応じて至適効果が得られるまで徐々に増量する。通常、維持量はクロナゼパムとして1日体重1kgあたり0.1mgを1～3回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

二重盲検比較試験

発作回数、発作強度等を指標とした二重盲検比較試験によって小型（運動）発作（ミオクロニー、失立発作、Lennox 症候群等）、精神運動発作に対する本剤の有用性が認められている^{2,3)}。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査

承認後 6 年間に調査された全症例 1,734 例中、承認を受けた効能又は効果の疾患に使用されたのは 938 例であったが、このうち臨床成績を評価するにあたり臨床改善度を評価項目としている 417 例についてみると、承認を受けた効能又は効果のいずれの疾患についても、承認時までの調査成績と同程度の効果が得られている。

また、当該期間中に収集した 1,734 例中、副作用の有無の記載がある 1,731 例での副作用発現率は 14.73% (255/1,731) で、承認時までの調査成績 48.35% (778/1,609) と比べ有意に低値であった ($P < 0.001$ 、 χ^2 検定)。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

一般臨床試験

承認時までに実施された国内 35 施設、1,485 例において、有効率（有効以上）は 51.1%であった。主な発作型別の有効率（有効以上）は次の通りであった。

発作型	有効率 (%)
小型（運動）発作	45.2 (328/726)
精神運動発作	49.6 (66/133)
自律神経発作	75.0 (12/16)

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ベンゾジアゼピン系化合物

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

GABA を介し、てんかんの発作の抑制を増強する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗けいれん作用^{4,6)}：

抗 pentetrazol けいれん作用^{4,6)}(マウス、ラット)、抗 bemegride けいれん作用⁵⁾(マウス)、抗 bicuculline けいれん作用⁶⁾(マウス)、抗 strychnine けいれん作用⁴⁾(マウス)、抗 picrotoxin けいれん作用⁴⁾(マウス) 並びに抗電撃けいれん作用^{4,6)}(マウス) があり、特に抗 pentetrazol けいれん作用が著明である。

2) 脳波に対する作用^{4,7)}：

海馬及び扁桃核刺激による脳波後発射⁴⁾(ラット、ネコ)、pentetrazol 誘発脳波発作波⁴⁾(ラット) 並びに penicillin 誘発けいれん波⁷⁾(ネコ) に対し抑制作用を示す。

3) 静穏化作用⁸⁾：

情動過多行動を示す嗅球摘出ラット及び6-hydroxy-dopamine 側脳室前処置ラットに対する抑制作用が認められている。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

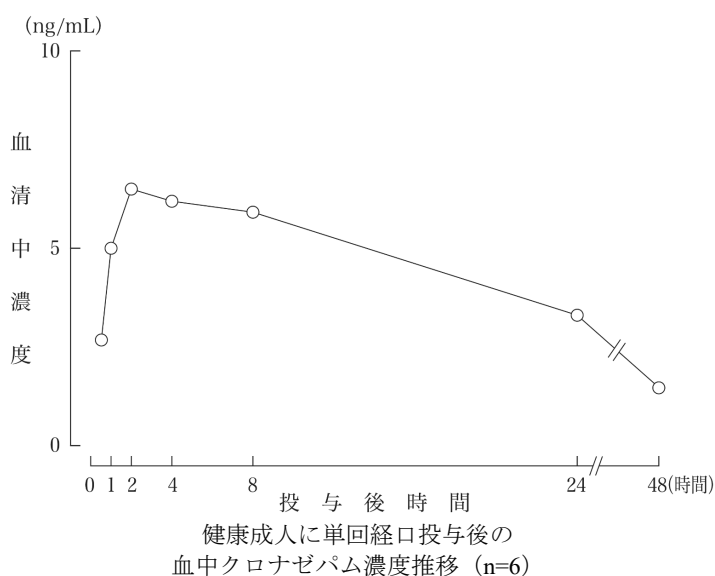
1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

現時点では本剤の有効血中濃度は確立されていないが、海外では13~90ng/mLとの報告⁹⁾がある。国内の報告¹⁰⁾においては、小児、成人の未治療の各種てんかん患者93例に本剤を投与し、クロナゼパムの血中濃度を測定した57例のうち、発作を完全に抑制した45例の血中濃度は3~40ng/mLであった。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男性にクロナゼパム1mgを単回経口投与した場合、未変化体の血中濃度は投与後2時間で最高値(6.5ng/mL)に達した。血中半減期は約27時間であった。



また、欠神発作を示す小児てんかん患者20例の報告¹¹⁾では、クロナゼパムを1日平均0.1mg/kgを投与したときの血中濃度は34.0~56.3ng/mLで、発作抑制例と非抑制例で血中濃度に差を認めなかった。

(3) 中毒域

現時点では本剤の中毒症状を発現する血中濃度は確立されていないが、海外では副作用出現例で40~265ng/mLとの報告⁹⁾がある。

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

90%（ラット）¹²⁾

吸収部位：小腸

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

通過する。（ラット¹²⁾、イヌ¹³⁾）

(2) 血液—胎盤関門通過性

胎盤関門を通過する。（ラット）¹⁴⁾

(3) 乳汁への移行性

移行する。（ラットに 3mg/kg 経口投与 1 時間後の乳汁中クロナゼパム濃度は 62ng/mL であった）¹⁵⁾

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

¹⁴C-標識クロナゼパムを経口投与した場合、投与 2 時間後では肝臓、胃、腎臓に多く分布しており、大脳にも比較的多く（対血清中濃度比 0.5~1.1）分布している。（ラット）¹²⁾

(6) 血漿蛋白結合率

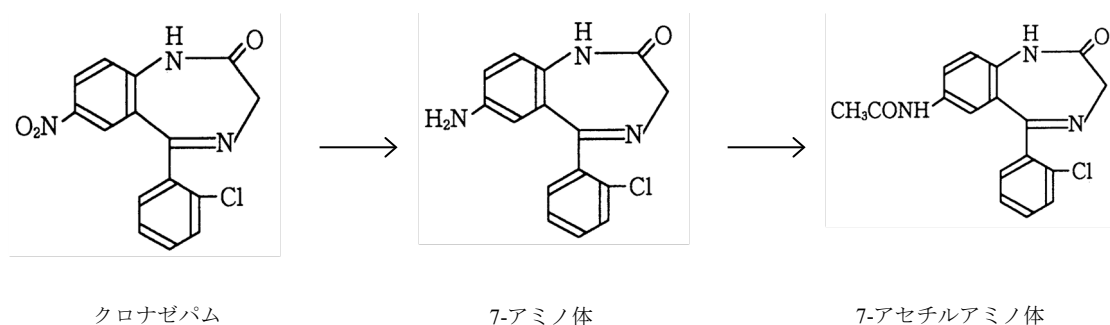
約 95%（ヒト血清蛋白、*in vitro*、限外濾過法）

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

クロナゼパムは 7 位のニトロ基が還元され、7-アミノ体及び 7-アセチルアミノ体に代謝される。

健康成人にクロナゼパム 1mg を単回経口投与した場合の主な尿中代謝体として、7-アミノ体、7-アセチルアミノ体が検出された。



(2)代謝に關与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

クラナゼパムの代謝にはチトクローム P-450 が關与しているが、分子種は特定されていない。

（参考）KLOPIN® TABLETS の米国添付文書に以下の記載がある。

クラナゼパムの酸化還元にはチトクローム P-450（CYP3A を含む）が大きく關与している可能性がある。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

主代謝物の 7-アミノ体の抗けいれん作用は未変化体に比べて弱い⁶⁾。

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路

「VII-7-(2)排泄率」の項参照

(2)排泄率

（外国人データ）¹⁶⁾

¹⁴C-標識クラナゼパムを単回経口投与後 4 日までに糞中に 10～30%、尿中に 40～60%が排泄された。

(3)排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 急性閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]

2.3 重症筋無力症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 投与初期に眠気、ふらつき等の症状があらわれることがあるので、本剤の投与は少量から開始し、慎重に維持量まで漸増すること。

8.2 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

8.3 混合発作（2種類以上の発作型をもつ）のある患者に本剤を投与すると、強直間代発作の誘発や回数を増加することが、また、特に Lennox 症候群の患者に本剤を投与すると induced microseizures（睡眠中の多呼吸発作等）を誘発することがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 [11.1.2 参照]

8.4 本剤は比較的若年齢から長期使用されるので、耐性の上昇に十分注意すること。

8.5 本剤を投与されているてんかん患者には、フルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与しないこと。 [13.2 参照]

8.6 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 [9.2、9.3、11.1.4 参照]

8.7 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心障害のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 脳に器質的障害のある患者

作用が強くあらわれるおそれがある。

9.1.3 呼吸機能の低下している患者

症状が悪化するおそれがある。 [11.1.2 参照]

9.1.4 衰弱患者

副作用があらわれやすい。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

排泄が遅延するおそれがある。 [8.6 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

排泄が遅延するおそれがある。 [8.6 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.1 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム、クロルジアゼポキシド等）を服用していた患者が出産した新生児において、口唇裂、口蓋裂等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査が報告されている。

9.5.2 ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。

9.5.3 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。

9.6.1 ヒト母乳中に移行し、新生児において無呼吸を起こすことがあり、また、黄疸を増強するおそれがある。

9.6.2 他のベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム）でヒト母乳中に移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児

低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 乳児、幼児

喘鳴、ときに唾液増加（流涎等）、嚥下障害を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。運動失調等の副作用があらわれやすい。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤 ヒダントイン誘導体	以下のような報告があるので、本剤と併用する場合には、フェニトインの血中濃度をモニタリングすることが望ましい。 ・本剤又は、フェニトインの血中濃度が低下する。 ・フェニトインの血中濃度が上昇する。	機序は不明である。
抗てんかん剤 バルビツール酸誘導体等	中枢神経抑制作用が増強されることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用を増強することが考えられている。
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体等	中枢神経抑制作用が増強されることがある。併用しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には慎重に投与すること。	
アルコール（飲酒）		
モノアミン酸化酵素阻害剤	クロルジアゼポキシドで舞踏病が発現したとの報告がある。併用しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には慎重に投与すること。	機序は不明である。
バルプロ酸ナトリウム	アブサンス重積（欠神発作重積）があらわれたとの報告がある。	

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 依存性（頻度不明）

連用により生じることがある。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、けいれん発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

11.1.2 呼吸抑制（0.1%未満）、睡眠中の多呼吸発作（0.1～5%未満）

投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。〔8.3、9.1.3 参照〕

11.1.3 刺激興奮、錯乱等（いずれも頻度不明）

投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。

11.1.4 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。〔8.6 参照〕

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気 (24.7%)、ふらつき (15.6%)	めまい、運動失調、神経過敏 (不機嫌、興奮等)、無気力、情動不安定、筋緊張低下、頭痛、構音障害、不眠、もうろう感、振戦	頭重、行動異常、筋緊張亢進、知覚異常、寡動 (活動低下、運動抑制等)	意識障害、運動過多、注意力低下、眩暈、しびれ、歩行異常、不安、幻覚、うつ状態、攻撃的反応
呼吸器	喘鳴		咳	呼吸困難、気道分泌過多、喀痰増加
眼		複視		目がかすむ、羞明
消化器		唾液増加 (流涎等)、食欲不振、悪心、嘔吐、嚥下障害、便秘	口内炎、下痢、吃逆、食欲亢進、口渇	腹痛
泌尿器		尿失禁、排尿困難		
血液				血小板減少、好酸球增多、白血球減少、貧血
肝臓				AST、ALT の上昇、LDH、 γ -GTP、ALP の上昇
過敏症		発疹		過敏症状
その他		脱力、倦怠感、体重減少	ほてり (熱感、顔面潮紅)、発熱、いびき、月経不順	性欲減退、疲労、体重増加

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの臨床試験及び承認後の使用成績調査における副作用発現頻度*（ランドセン・リボトリールの合計）

調査症例数	5206 例
副作用発現症例数	1423 例 (27.3%)
副作用発現件数	1978 件

副作用の種類	発現件数(%)	副作用の種類	発現件数(%)	副作用の種類	発現件数(%)
中枢・末梢神経系障害		呼吸器系障害		一般的全身障害	
寡動（活動低下、運動抑制等）	11(0.21)	喀痰増加	3(0.06)	体重減少	4(0.08)
運動過多	9(0.17)	呼吸困難	3(0.06)	体重増加	1(0.02)
失調	27(0.52)	気道分泌過多	5(0.10)	発熱	2(0.04)
運動失調	60(1.15)	睡眠中の多呼吸発作	3(0.06)	疲労	4(0.08)
アタキシア（失調性歩行）	5(0.10)	呼吸抑制	1(0.02)	倦怠感	28(0.54)
筋緊張亢進	1(0.02)	咳	2(0.04)	ほてり（熱感、顔面潮紅）	3(0.06)
眩暈	5(0.10)	喘鳴	143(2.75)	下肢脱力感	1(0.02)
構音障害	11(0.21)	視覚障害		脱力感	41(0.79)
ろれつがまわらない	3(0.06)	羞明	1(0.02)	その他	
酩酊感	1(0.02)	目がかすむ	2(0.04)	いびき	1(0.02)
もうろう感	5(0.10)	複視	12(0.23)	不明	
知覚異常	1(0.02)	胃腸系障害		不明	1(0.02)
振戦	4(0.08)	嚥下障害	4(0.08)		
頭痛	11(0.21)	悪心	23(0.44)		
頭重	4(0.08)	嘔吐	14(0.27)		
しびれ	4(0.08)	下痢	2(0.04)		
筋緊張低下	18(0.35)	口唇炎	1(0.02)		
歩行異常	3(0.06)	口内炎	3(0.06)		
めまい	27(0.52)	口渇	1(0.02)		
ふらつき	397(7.63)	吃逆	2(0.04)		
チック	1(0.02)	食欲亢進	1(0.02)		
精神障害		食欲不振	40(0.77)		
うつ状態	1(0.02)	唾液増加（流涎等）	68(1.31)		
無関心	2(0.04)	腹痛	3(0.06)		
無気力	22(0.42)	便秘	3(0.06)		
無言	1(0.02)	泌尿器系障害			
情動不安定	21(0.40)	血尿	1(0.02)		
眠気	726(13.9)	尿失禁	16(0.31)		
傾眠	9(0.17)	排尿困難	5(0.10)		
嗜眠	2(0.04)	尿量減少	1(0.02)		
嗜眠傾向	1(0.02)	赤血球障害			
嗜眠状態	4(0.08)	貧血	1(0.02)		
鎮静過度	1(0.02)	白血球・網内系障害			
眠りすぎ	1(0.02)	白血球減少	2(0.04)		
幻覚	2(0.04)	肝臓・胆管系障害			
攻撃的反応	1(0.02)	肝機能異常	1(0.02)		
思考異常	1(0.02)	AST 上昇	10(0.19)		
集中力欠如	1(0.02)	ALT 上昇	10(0.19)		
注意集中力困難	2(0.04)	γ-GTP 上昇	2(0.04)		
注意力低下	3(0.06)	代謝・栄養障害			
神経過敏 （不機嫌、興奮等）	60(1.15)	ALP 上昇	5(0.10)		
気分高揚	1(0.02)	LDH 上昇	3(0.06)		
不安	2(0.04)	皮膚付属器障害			
不眠	8(0.15)	円形脱毛症	1(0.02)		
行動異常	4(0.08)	発疹	9(0.17)		
		女性生殖器障害			
		月経困難	1(0.02)		

*類似の副作用は代表的な副作用用語にまとめて、その頻度を表示した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

傾眠、錯乱、昏睡、反射性低下、呼吸抑制、血圧低下等が起こるおそれがある。

13.2 処置

本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与しないこと。（本剤を投与されているてんかん患者にフルマゼニルを投与し、てんかん発作（けいれん）を誘発したとの報告がある。） [8.5 参照]

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗けいれん作用が変化、遅延するおそれがある。

15.1.2 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群:0.43%、プラセボ群:0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間:0.6~3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。

（解説）

15.1.2 米国食品医薬品局（FDA）のメタアナリシスの結果、抗てんかん薬により自殺関連行動リスクが上昇することが示されたことから記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

中枢性と推測される呼吸抑制作用のほか、軽度の心拍数減少・血圧低下が認められている（イヌ、ネコ）が、それ以外には特異な作用は認められていない^{8,17)}。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg)¹⁸⁾

動物 投与経路	ICR系マウス		SD系ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	>15,000	>15,000	>15,000	>15,000
皮下	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
腹腔内	14,200	13,300	>15,000	14,200

(2) 反復投与毒性試験

SD系ラットに10～2,000mg/kgを30日間連続経口投与した実験では、雄640mg/kg以上、雌160mg/kg以上において体重増加の抑制、肝肥大が認められた。肝機能障害や肝臓の著明な組織変化はみられなかった。また、これら高用量群では甲状腺重量増加、血清コレステロールの上昇、好中球の増加が認められた。640mg/kg以下の投与群においては精子形成能に異常は認められていない¹⁸⁾。

SD系ラットに10～160mg/kgを6ヵ月連続経口投与した実験では、雄40mg/kg以上、雌160mg/kgにおいて体重増加の抑制が認められた。尿・血液・血液理化学的所見及び主要臓器の病理組織学的所見においては薬剤によると考えられる著しい異常所見は認められていない¹⁹⁾。

(3) 遺伝毒性試験

変異原性

致死感受性試験（MIC測定及びrec assay）、復帰変異試験及び宿主経路試験のいずれの試験においても陰性である。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験：SD系ラットに2、10、40mg/kgを連続経口投与した実験では、生殖能及び胎児に対し薬剤によると考えられる異常所見は認められていない。

2) 器官形成期投与試験²⁰⁾：SD系ラットに3、10、40mg/kgを連続経口投与した実験では、胎児及び新生児に対し薬剤によると考えられる異常所見は認められていない。

3) 周産期・授乳期投与試験：SD系ラットに2、5、10mg/kgを連続経口投与した実験では、妊娠期間、分娩率及び新生児に対し薬剤によると考えられる異常所見は認められていない。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1)薬物依存性²¹⁾

アカゲザルでの試験の結果、ジアゼパムに類似の依存性が認められている。

2)抗原性²²⁾

モルモットでの能動感作アナフィラキシーショック試験、受身感作アナフィラキシーショック試験及び Reversed Passive Arthus 反応あるいは寒天ゲル内沈降反応のいずれの試験においても陰性である。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ランドセン錠 0.5mg、錠 1mg、錠 2mg、細粒 0.1%、細粒 0.5%
向精神薬（第三種向精神薬）、処方箋医薬品^注

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：クロナゼパム 向精神薬（第三種向精神薬）

2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈製剤共通〉

光により変色することがある。

〈錠〉

バラ包装は、外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料：該当資料なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：リボトリール

同 効 薬：ニトラゼパム、カルバマゼピン、クロバザム、バルプロ酸ナトリウム

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：

ランドセン錠 0.5mg： 2008年3月7日 （旧販売名）ランドセン錠 0.5： 1980年6月10日

ランドセン錠 1mg： 2008年3月7日 （旧販売名）ランドセン錠 1： 1981年1月29日

ランドセン錠 2mg： 2008年3月7日 （旧販売名）ランドセン錠 2： 1980年6月10日

ランドセン細粒 0.1%： 2008年3月7日 （旧販売名）ランドセン細粒 0.1： 1980年6月10日

ランドセン細粒 0.5%： 2008年3月7日 （旧販売名）ランドセン細粒 0.5： 1980年6月10日

承認番号：

ランドセン錠 0.5mg： 22000AMX00466000 （旧販売名）ランドセン錠 0.5： 15500AMZ00859000

ランドセン錠 1mg： 22000AMX00465000 （旧販売名）ランドセン錠 1： 15600AMZ00089000

ランドセン錠 2mg： 22000AMX00467000 （旧販売名）ランドセン錠 2： 15500AMZ00860000

ランドセン細粒 0.1%： 22000AMX00480000 （旧販売名）ランドセン細粒 0.1： 15500AMZ00861000

ランドセン細粒 0.5%： 22000AMX00464000 （旧販売名）ランドセン細粒 0.5： 15500AMZ00863000

薬価基準収載年月日

ランドセン錠 0.5mg： 2008年6月20日 （旧販売名）ランドセン錠 0.5： 1980年12月25日

ランドセン錠 1mg： 2008年6月20日 （旧販売名）ランドセン錠 1： 1981年9月1日

ランドセン錠 2mg： 2008年6月20日 （旧販売名）ランドセン錠 2： 1980年12月25日

ランドセン細粒 0.1%： 2008年6月20日 （旧販売名）ランドセン細粒 0.1： 1980年12月25日

ランドセン細粒 0.5%： 2008年6月20日 （旧販売名）ランドセン細粒 0.5： 1980年12月25日

販売開始年月日

ランドセン錠 0.5mg :	2008 年 6 月	(旧販売名) ランドセン錠 0.5 :	1981 年 1 月 12 日
ランドセン錠 1mg :	2008 年 7 月	(旧販売名) ランドセン錠 1 :	1981 年 9 月 1 日
ランドセン錠 2mg :	2008 年 6 月	(旧販売名) ランドセン錠 2 :	1981 年 1 月 12 日
ランドセン細粒 0.1% :	2008 年 8 月	(旧販売名) ランドセン細粒 0.1 :	1981 年 1 月 12 日
ランドセン細粒 0.5% :	2008 年 8 月	(旧販売名) ランドセン細粒 0.5 :	1981 年 1 月 12 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1987 年 4 月 20 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6 年間：1980 年 6 月 10 日～1986 年 6 月 9 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）に基づき、投薬は 1 回 90 日分を限度とされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ランドセン錠 0.5mg	1139003F1059	1139003F1059	100637702	620007132
ランドセン錠 1mg	1139003F2055	1139003F2055	100639102	620007133
ランドセン錠 2mg	1139003F3051	1139003F3051	100641402	620007134
ランドセン細粒 0.1%	1139003C1052	1139003C1052	100633902	620007130
ランドセン細粒 0.5%	1139003C2059	1139003C2059	100635302	620007131

14. 保険給付上の注意

25. 保険給付上の注意

25.1 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）に基づき、投薬は 1 回 90 日分を限度とされている。

XI . 文献

1. 引用文献

- 1)高杉益充ほか: 病院薬学. 1977; 3: 12-15
- 2)宮坂松衛ほか: 臨床精神医学. 1977; 6: 1267-1286
- 3)鈴木昌樹ほか: 小児内科. 1978; 10: 322-345
- 4)矢島 孝ほか: 日薬理誌. 1976; 72: 763-794
- 5)小野信文ほか: 日薬理誌. 1976; 72: 297-312
- 6)福島英明ほか: 応用薬理. 1977; 14: 357-361
- 7)土屋俊郎ほか: 日薬理誌. 1976; 72: 861-877
- 8)矢島 孝ほか: 応用薬理. 1977; 13: 565-579
- 9)Pinder R. M. et al.: *Drugs*. 1976; 12: 321-361 (PMID: 976134)
- 10)西田牧衛ほか: 臨床精神医学. 1986; 15: 1433-1444
- 11)三浦寿男ほか: てんかん研究. 1987; 5: 41-49
- 12)立石 満ほか: 基礎と臨床. 1976; 10: 2206-2219
- 13)立石 満ほか: 基礎と臨床. 1976; 10: 2605-2614
- 14)立石 満ほか: 応用薬理. 1978; 16: 987-991
- 15)立石 満ほか: 応用薬理. 1978; 16: 993-998
- 16)Eschenhof E.: *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*. 1973; 23: 390-400 (PMID: 4740124)
- 17)仲谷 坦ほか: 応用薬理. 1978; 15: 425-432
- 18)金津赫生ほか: 薬理と治療. 1975; 3: 2261-2283
- 19)高折修二ほか: 薬理と治療. 1976; 4: 1441-1462
- 20)竹内祐幸ほか: 薬理と治療. 1975; 3: 2285-2294
- 21)柳田知司ほか: 実中研・前臨床研究報. 1981; 7: 29-35
- 22)桜井恵子ほか: 薬理と治療. 1977; 5: 2451-2455

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

主な外国での効能又は効果、用法及び用量等を、外国における添付文書に基づいて以下に示す。(2019年7月時点)

出典	米国添付文書 (2017年10月)
会社名	Genentech USA, Inc.
販売名	KLONOPIN
承認年月	1975年6月
剤形・規格	錠 0.5mg/1mg/2mg
効能又は効果 (抜粋)	<p>INDICATIONS AND USAGE</p> <p>Seizure Disorders: Klonopin is useful alone or as an adjunct in the treatment of the Lennox-Gastaut syndrome (petit mal variant), akinetic, and myoclonic seizures. In patients with absence seizures (petit mal) who have failed to respond to succinimides, Klonopin may be useful.</p> <p>Panic Disorder: Klonopin is indicated for the treatment of panic disorder, with or without agoraphobia, as defined in DSM-V. Panic disorder is characterized by the occurrence of unexpected panic attacks and associated concern about having additional attacks, worry about the implications or consequences of the attacks, and/or a significant change in behavior related to the attacks.</p>
用法及び用量 (抜粋)	<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>Seizure Disorders:</p> <p><u>Adults:</u> The initial dose for adults with seizure disorders should not exceed 1.5 mg/day divided into three doses. Dosage may be increased in increments of 0.5 to 1 mg every 3 days until seizures are adequately controlled or until side effects preclude any further increase. Maintenance dosage must be individualized for each patient depending upon response. Maximum recommended daily dose is 20 mg.</p> <p><u>Pediatric Patients:</u> Klonopin is administered orally. In order to minimize drowsiness, the initial dose for infants and children (up to 10 years of age or 30 kg of body weight) should be between 0.01 and 0.03 mg/kg/day but not to exceed 0.05 mg/kg/day given in two or three divided doses. Dosage should be increased by no more than 0.25 to 0.5 mg every third day until a daily maintenance dose of 0.1 to 0.2 mg/kg of body weight has been reached, unless seizures are controlled or side effects preclude further increase. Whenever possible, the daily dose should be divided into three equal doses. If doses are not equally divided, the largest dose should be given before retiring.</p> <p>Panic Disorder:</p> <p><u>Adults:</u> The initial dose for adults with panic disorder is 0.25 mg bid. An increase to the target dose for most patients of 1 mg/day may be made after 3 days. The recommended dose of 1 mg/day is based on the results from a fixed dose study in which the optimal effect was seen at 1 mg/day. Higher doses of 2, 3 and 4 mg/day in that study were less effective than the 1 mg/day dose and were associated with more adverse effects. Nevertheless, it is possible that some individual patients may benefit from doses of up to a maximum dose of 4 mg/day, and in those instances, the dose may be increased in increments of 0.125 to 0.25 mg bid every 3 days until panic disorder is controlled or until side effects make further increases undesired. To reduce the inconvenience of somnolence, administration of one dose at bedtime may be desirable. Treatment should be discontinued gradually, with a decrease of 0.125 mg bid every 3 days, until the drug is completely withdrawn.</p> <p><u>Pediatric Patients:</u> There is no clinical trial experience with Klonopin in panic disorder patients under 18 years of age.</p>

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

- 小型（運動）発作（ミオクローニー発作、失立（無動）発作、點頭てんかん（幼児けい縮発作、BNSけいれん等））
- 精神運動発作
- 自律神経発作

6. 用法及び用量

通常成人、小児は、初回量クロナゼパムとして、1日0.5～1mgを1～3回に分けて経口投与する。以後、症状に応じて至適効果が得られるまで徐々に増量する。通常、維持量はクロナゼパムとして1日2～6mgを1～3回に分けて経口投与する。

乳、幼児は、初回量クロナゼパムとして、1日体重1kgあたり0.025mgを1～3回に分けて経口投与する。以後、症状に応じて至適効果が得られるまで徐々に増量する。通常、維持量はクロナゼパムとして1日体重1kgあたり0.1mgを1～3回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦等に関する海外情報

	分類	参考：分類の概要
オーストラリアの分類	B3 (2019年4月)	B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.1 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム、クロルジアゼポキシド等）を服用していた患者が出産した新生児において、口唇裂、口蓋裂等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査が報告されている。

9.5.2 ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。

9.5.3 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。

9.6.1 ヒト母乳中に移行し、新生児において無呼吸を起こすことがあり、また、黄疸を増強するおそれがある。

9.6.2 他のベンゾジアゼピン系薬剤（ジアゼパム）でヒト母乳中に移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが報告されている。

(2)小児等に関する海外情報

米国添付文書 (2017年10月)	PRECAUTIONS Pediatric Use: Because of the possibility that adverse effects on physical or mental development could become apparent only after many years, a benefit-risk consideration of the long-term use of Klonopin is important in pediatric patients being treated for seizure disorder. Safety and effectiveness in pediatric patients with panic disorder below the age of 18 have not been established.
----------------------	---

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

<p>9.7 小児等</p> <p>9.7.1 低出生体重児、新生児 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>9.7.2 乳児、幼児 喘鳴、ときに唾液増加（流涎等）、嚥下障害を起こすことがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>
--

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

2. その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元
住友ファーマ株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)
<https://sumitomo-pharma.jp/>